

IP Research Group

27-Oct-05,11:51 AM,1

SYSTEM:OS - DIALOG OneSearch

File 331:Derwent WPI First View UD=200568 (c) 2005 Thomson Derwent

\*File 331: For patent family information, search also File 351, 352,  
or 350.

File 351:Derwent WPI 1963-2005/UD,UM &amp;UP=200568

(c) 2005 Thomson Derwent

\*File 351: For more current information, include File 331 in your search.

Enter HELP NEWS 331 for details.

Set	Items	Description
---	-----	-----
? s pn=nl	7804136	
S1	1	PN=NL 7804136
? t1/5		

1/5/1 (Item 1 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

002237270

WPI Acc No: 1979-36462B/ 197919

**N-Aryl-N-cyano-piperazine-1-carboxamidine derivs. - useful as  
intermediates for hypotensive  
quinazoline derivs.**

Patent Assignee: FERMION OY (FERM-N)

Number of Countries: 005 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
NL 7804136	A	19790427				197919 B
PT 68690	A	19790622				197928
FI 7703167	A	19790629				197930
ZA 7805321	A	19790913				197946
JP 55000341	A	19800105				198007

Priority Applications (No Type Date): FI 773167 A 19771025

Abstract (Basic): NL 7804136 A

Piperazine-1-carboxamidine derivs. of formula (I) are new: (where  
R1 is H or MeO; R2 is 3-5C alkenyl, benzoyl, furoyl, thienoyl,  
cyclopentylcarbonyl, 2-5C alkoxycarbonyl 4-5C alkenyloxycarbonyl, 4-5C  
2-hydroxyalkoxycarbonyl or 5-R3S-1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl; R3 is  
1-6C alkyl or benzyl).

Cpds. (I) are useful as intermediates for hypotensive quinazoline  
derivs. (see NL7804135).

Title Terms: N; ARYL; N; CYANO; PIPERAZINE; CARBOXAMIDINE; DERIVATIVE;  
USEFUL; INTERMEDIATE; HYPOTENSIVE; QUINAZOLINE; DERIVATIVE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): C07D-295/14; C07D-403/00;  
C07D-407/04; C07D-409/04; C07D-413/04

File Segment: CPI

Atty Docket#: 6750-173  
Serial #: 10/607,563  
Reference: 809



[10] A **Terinzagelegging** [11] **7804136**

Nederland

[19] NL

[54] 4-Gesubstitueerde Piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden.

[51] Int.Cl<sup>2</sup>: C07D295/14, C07D413/04, C07D409/04, C07D407/04, C07D403/00.

[71] Aanvrager: Fermion Oy te Helsinki.

[74] Gem.: Ir. J.W.B. van Assen  
Octroobureau Van Assen  
Konijnenlaan 22  
2243 ER Wassenaar.

[21] Aanvraag Nr. 7804136.

[22] Ingediend 18 april 1978.

[32] Voorrang vanaf 25 oktober 1977.

[33] Land van voorrang: Finland (FI).

[31] Nummer van de voorrangsaanvraag: 773167.

[23] --

[61] --

[62] --

[43] Ter inzage gelegd 27 april 1979.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Aanvraagster : Fermion Oy, Helsinki, Finland.  
Uitvinder : Heinrich Thaler, Mittykummuntie 6 E 38, SF-02200 Espoo 20, Finland.  
Titel : "4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden, die als uitgangsmaterialen of tussenprodukten voor de synthese van bloeddruk verlagende 6,7-dimethoxy-4-amino-2-(4-gesubstitueerde piperazin-1-yl)-chinazolinen en 6,7,8-trimethoxy-4-amino-2-(4-gesubstitueerde piperazin-1-yl)-chinazolinen kunnen worden gebruikt.

De nieuwe 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden met de formule 1 van het formuleblad, kunnen bereid worden door

1) het laten reageren van een verbinding met de formule 2 van het formuleblad of een zout daarvan met cyaanamide of een van zijn zouten of in het geval van

$Y = NH_2$  met een cyanogeenhalogenide, bij voorkeur in tegenwoordigheid van een equivalente hoeveelheid van een anorganische of organische base, in een inert oplosmiddel, of

2) het laten reageren van een verbinding met de formule 3 van het formuleblad, of een zout <sup>daarvan</sup> met een verbinding met de formule 4 van het formuleblad of een zout daarvan in een inert oplosmiddel en in het geval dat  $Y = NH_2$  met een diazoniumzout met de formule 5 van het formuleblad, en het afsplitsen van stikstof uit het verkregen tussenprodukt of

3) door het laten reageren van een verbinding met de formule 6 van het formuleblad of een zout daarvan met een verbinding met de formule 7 van het formuleblad in een inert oplosmiddel en in het geval dat  $Z = SH$  in tegen-

780 4136

woordigheid van een ontzwavelmiddel en voor het geval  
 $Z = OH$  in tegenwoordigheid van trifenyldichloorfosforaan  
 of trifenyldifosfine/ $CCl_4$  of

- 4) door het laten reageren van een verbinding met de  
 5 formule 8 van het formuleblad met een verbinding met de  
 formule  $R_2X$  in een inert oplosmiddel en waarin  $R_1$  water-  
 stof of methoxy is en  $R_2$  alkenyl met 3 tot 5 koolstof-  
 atomen, benzoyl, furoyl, thiënylcarbonyl, cyclopentyl-  
 carbonyl, alkoxycarbonyl met 2 tot 5 koolstofatomen,  
 10 alkenyloxycarbonyl met 4 of 5 koolstofatomen, (2-hydroxy-  
 alkoxy)-carbonyl met 4 of 5 koolstofatomen of een groep  
 met de formule 9 van het formuleblad is, waarin  $R_3$  een  
 alkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen of de benzylgroep  
 is,  $Y$  is  $Cl$ ,  $Br$ ,  $NH_2$ ,  $SH$ ,  $SR_3$  of  $OR_3$ , waarin  $R_3$  dezelfde  
 15 betekenis heeft als hierboven,  $Z$  is  $OH$ ,  $SH$ ,  $SR_3$  of  
 $OR_3$ , waarin  $R_3$  dezelfde betekenis heeft als hierboven  
 en  $X$  voor het geval  $R_2$  alkenyl is, is  $Cl$ ,  $Br$ , methaan-  
 sulfonyl of p-tolueensulfonyl, en in andere gevallen is  
 $X$   $Cl$ ,  $Br$  of fenoxo.

- 20 Deze vier werkwijzen verschillen in zover dat in  
 werkwijze 1) eerst 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-  
 aryl)-carbonzuuramiden of-thiocarbonzuuramiden worden  
 bereid, die door reactie met cyaanamide of cyanogeen-  
 halogeniden in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-  
 25 cyano)-carboximidamiden worden omgezet, terwijl in werk-  
 wijze 2) 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-cyano)-carbon-  
 zuuramiden of -thiocarbonzuuramiden als uitgangsmaterialen  
 worden gebruikt, die in reactie worden gebracht met  
 arylaminen of de bovengenoemde diazoniumzouten en in  
 30 werkwijze 3) worden N-aryl-N'-cyano-urea of -thiourea,  
 bij voorkeur na omzetting in een reactiever tussenprodukt,  
 met  $R_2$ -gesubstitueerde piperazinen in reactie gebracht.  
 Werkwijze 4 is een variatie van werkwijze 3) waarin  
 in plaats van  $R_2$ -gesubstitueerde piperazinen piperazine  
 35 in reactie wordt gebracht met de tussenprodukten bereid  
 uit de overeenkomstige N-aryl-N'-cyano-urea of -thiourea

780 4 1 36

4  
3  
en de  $R_2$ -groep wordt toegevoegd door reactie met  $R_2X$ .  
Figuur 1 geeft deze 4 werkwijzen aan.

5 De meesten van de gebruikte werkwijzen zijn beschreven in Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie",  
deel VIII, "Kohlensäurederivate" en deel IX, "Schwefelhaltige Kohlensäurederivate", waarnaar hierna door de afkorting HW zal worden verwezen, terwijl de cijfers de bladzijde aangeven.

10 Figuren 2 tot 5 stellen de wegen voor de synthese van verbindingen met de formule 1 uit verschillende uitgangsmaterialen voor, terwijl <sup>figuren</sup> 2 en 3 de verschillende alternatieven voor werkwijze 1) voorstellen, figuur 4 werkwijze 2) voorstelt en figuur 5 werkwijzen 3) en 4) voorstelt, waarbij  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X, Y en Z dezelfde betekenis hebben als hiervoor aangegeven.

15 De uitgangsmaterialen die voor werkwijze 1) nodig zijn kunnen op verschillende manieren worden bereid, met gebruik van bekende reacties. Bijvoorbeeld kan piperazine met de substituent  $R_2$  aan een stikstofatoom  
20 in reactie worden gebracht met fenylchlorformiaat, volgens bekende werkwijze (HW VIII/138), om de overeenkomstige 4-gesubstitueerde fenylpiperazine-1-carboxylaten te geven, die, volgens bekende werkwijzen (HW VIII/161), met arylaminen reageren om 4-gesubstitueerde  
25 piperazine-1-(N-aryl)-carboxamiden te geven. Deze verbindingen kunnen ook worden bereid door reactie van arylaminen met fenylchlorformiaat (HW VIII/138), en door het laten reageren van de verkregen fenylN-arylcarbamat  
30 met  $R_2$ -gesubstitueerde piperazinen, bij voorkeur onder stikstof, of door reactie van arylaminen met fosgeen (HW VIII/120) en het behandelen van de verkregen arylisocyanaten met  $R_2$ -gesubstitueerde piperazinen (HW VIII/157). Deze 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-carboxamiden, die ook als N,N,N'-trigesubstitueerde urea kunnen  
35 worden beschouwd, worden volgens bekende werkwijzen omgezet (zie R. Appel, Angew. Chem. 87, 863 - 874 (1975), ook

R. Appel e.a., Chem. Ber. 106, 2093 - 2097 (1973), R. Appel e.a., Chem. Ber. 107, 698 - 705 (1974), R. Appel, Chem. Ber. 108, 606 - 617 (1975), R. Appel e.a., Chem. Ber. 110, 2382 - 2384 (1977)), met gebruik van het systeem trifenylfosfine-tetrachloorkoolstof of door gebruik van trifenyldihalogeenfosforaan en triëthylamine (halogeen = Cl, Br) en het gebruik van een inert organisch oplosmiddel zoals methyleenchloride, benzeen of acetonitrile, in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-carboximidezuurhalogeniden.

Deze verbindingen, die sterk reactief en gevoelig voor vocht zijn, worden niet geïsoleerd maar direct, door reactie met cyaanamide, in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden omgezet. Wanneer benzeen als oplosmiddel wordt gebruikt, scheiden de hydrohalogeniden van deze verbindingen zich als een kristallijn neerslag of als in benzeen<sup>on</sup> oplosbare olie af. Door behandeling met  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -oplossing worden de produkten in de vrije verbindingen omgezet en daarna door rekrystallisatie uit een geschikt organisch oplosmiddel zoals toluene, isopropanol, ethylacetaat enz., gezuiverd.

Ook kunnen de 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-carboximidezuurhalogeniden in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-carboximidezuuresters worden omgezet door hen te laten reageren met een lagere alifatische alcohol, die op hun beurt met cyaanamide reageren om de gewenste verbindingen te geven, waarbij tegelijkertijd de eerder gebruikte alcohol vrij wordt gemaakt. Deze procedure biedt echter geen speciale voordelen.

Uitgangsmaterialen voor werkwijze 1) kunnen ook worden verkregen door reactie van arylaminehydrochloriden met thiofosgeen (HW IX/877). De verkregen arylisothiocyanaten laat men reageren met  $\text{R}_2$ -monogesubstitueerde piperazinen om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-thiocarbolzuuramiden te geven (HW IX/891). Deze verbindingen geven bij reactie met alkylhalogeniden (HW IX/900) S-alkylderivaten, die met cyaanamide reageren, met gebruik



van een geschikt oplosmiddel zoals lagere alifatische  
alkoholen of alcohol-watermengsels, bij voorkeur in tegen-  
woordigheid van twee equivalenten van een geschikte base,  
zoals NaOH, KOH of NaOCH<sub>3</sub>, NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> enz., onder vrijmaking  
5 van een mercaptan om 4-gesubstitueerde piperazine-1-  
(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden te geven. Voor isola-  
tie wordt het oplosmiddel onder verminderde druk ver-  
wijderd, het residu wordt in een in water onoplosbaar  
organisch oplosmiddel zoals CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> enz. opgelost  
10 en deze oplossing wordt herhaaldelijk met water gewassen.  
Het oplosmiddel wordt dan onder verminderde druk ver-  
wijderd en het residu wordt uit een geschikt organisch  
oplosmiddel gerekristalliseerd.

Ook kunnen arylaminen in reactie worden gebracht  
15 met 4-gesubstitueerde 1-cyanopiperazinen (HW VIII/180)  
om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-carboximid-  
amiden te geven, die als uitgangsmateriaal voor de berei-  
ding van de vereiste 4-gesubstitueerde piperazine-1-  
(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden kunnen worden gebruikt.  
20 Deze uitgangsmaterialen kunnen ook worden bereid door  
de additie van mercaptanen aan de cyanogroep van 4-gesub-  
stitueerde 1-cyanopiperazinen (HW IX/904) en de mercapto-  
groep uit te wisselen met een arylaminofunctie (HW  
VIII/184).

25 Bovendien, door gebruik van bekende werkwijzen (HW  
VIII/175, IX/877, 888, 890, 894, 900, 904) en uitgaande  
van arylaminen kunnen arylcyaanamiden en N-aryl-S-alkyl-  
isothioureë worden bereid, die door gebruik van bekende  
werkwijzen (HW VIII/182, 184) worden omgezet in 4-gesub-  
stitueerde piperazine-1-(N-aryl)-carboximidamiden door  
30 reactie met R<sub>2</sub>-gesubstitueerde piperazinen.

Deze volgens een van de bovengenoemde wegen voor de  
synthese verkregen 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl)-  
carboximidamiden laat men reageren met een equivalente  
35 hoeveelheid van een cyanogeenhalogenide, met gebruik van  
een geschikt organisch oplosmiddel zoals CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> enz.,

en bij voorkeur onder toevoeging van een equivalent triëthylamine. De isolatiemethode is dezelfde als de hiervoor genoemde; de oplossing wordt met water gewassen, het oplosmiddel wordt verdampt en het residu wordt uit  
 5 een geschikt oplosmiddel gekristalliseerd.

In werkwijze 2) worden N-monogesubstitueerde piperazinen als uitgangsmateriaal gebruikt. Deze kunnen volgens bekende werkwijzen (HW VIII/161) in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-cyano)-carboxamiden worden omgezet.  
 10 Deze verbindingen kunnen als N,N,N'-trigesubstitueerde urea worden beschouwd, die in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-cyano)-carboximidezuurchloriden worden omgezet volgens bekende werkwijzen (R.Appel, loc. cit.), die men zonder isolering laat reageren met arylaminen om  
 15 de overeenkomstige 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden te geven, die op dezelfde manier als hierboven aangegeven worden geïsoleerd. Ook kunnen in dit geval de 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-cyano)-carboximidezuurchloriden ook door reactie met  
 20 alcoholen in 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-cyano)-carboximidezuur-esters worden omgezet, die door behandeling met arylaminen reageren tot de gewenste verbindingen onder verwijdering van alcohol. Ook deze werkwijze is hier niet bijzonder voordelig.

In een alternatief van werkwijze 2) laat men N-monogesubstitueerde piperazinen reageren met N-cyano-dithiocarbaminezuuresters (HW IX/895-6) om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-cyano)-thiocarboxamiden te geven, die men na alkylering van het zwavelatoom met arylaminen  
 30 laat reageren om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden onder gelijktijdige vrijmaking van mercaptanen te geven.

Verder kan werkwijze 2) worden uitgevoerd door reactie van N-monogesubstitueerde piperazine/zouten met  
 35 natriumdicyaanamide volgens bekende werkwijzen (F.H.Curd e.a., Soc. 1948, 1630) om 4-gesubstitueerde piperazine-

780 4 1 36



1-(N-cyano)-carboximidamiden te geven, die, volgens bekende werkwijze (F.H. Curd e.a., Soc. 1946, 729, HW VIII/210), met aryldiazoniumzouten reageren om triazine-derivaten te geven, die niet in detail zijn gekenmerkt en waarvan, bij behandeling met chloorwaterstofzuur, stikstof wordt afgesplitst om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden te geven.

In werkwijze 3) worden arylaminen als uitgangsmaterialen gebruikt, die bij reactie met fosgeen (HW VIII/120) of thiofosgeen (HW IX/877) de overeenkomstige arylisocyanaten of arylisothiocyanaten geven. Deze reageren met natriumcyaanamide om N-aryl-N'-cyanourea (HW VIII/134) of N-aryl-N'-cyanothiourea (HW IX/892) te geven. Door het afsplitsen van water van de N-aryl-N'-cyanourea, bijvoorbeeld volgens de methode van R. Appel (loc. cit.) met gebruik van trifenylfosfine/tetrachloorkoolstof of dichloortrifenylfosforaan, worden N-aryl-N'-cyanocarbodiimiden verkregen, die zonder isolatie met N-monogesubstitueerde piperazinen worden behandeld om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden te geven.

Wanneer N-aryl-N'-cyanothiourea worden gebruikt worden deze met een ontzwavelingsmiddel, zoals HgO, PbO, Ag<sub>2</sub>O enz. (HW VIII/183) in tegenwoordigheid van N-monogesubstitueerde piperazinen behandeld. Ook in dit geval worden N-aryl-N'-cyanocarbodiimiden als tussenprodukten verkregen, die onmiddellijk met de N-monogesubstitueerde piperazinen reageren om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden te geven.

Als een variatie op de bovengenoemde werkwijze worden de N-aryl-N'-cyanothiourea met alkylhalogeniden gealkyleerd om N-aryl-N'-cyano-S-alkyl-isothiourea (HW IX/900) te geven, die bij reactie met N-monogesubstitueerde piperazinen 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden geven onder vrijmaking van mercaptanen.

780 4136

Om de uitgangsmaterialen voor werkwijze 4) te berei-  
den worden de boven in werkwijze 3) genoemde N-aryl-N'-  
cyano-S-alkylisothioureë met een overmaat piperazine  
behandeld (HW VIII/182) om piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-  
carboximidamiden te geven. Bij gebruik van bekende werk-  
wijzen zoals de werkwijzen van Schotten-Baumann of Einhorn  
worden deze verbindingen in reactie gebracht met  $R_2X$   
om 4-gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carbox-  
imidamiden te geven.

De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding  
meer in detail.

#### VOORBEELD I

2.9 ml tetrachloorkoolstof worden druppelsgewijze  
toegevoegd aan een suspensie van 10.8 g 4-(furo-2-yl)-  
piperazine-1-(N-3,4-dimethoxyfenyl)-carboxamide en 10.2 g  
trifenylfosfine in 250 ml droge benzeen. Het mengsel wordt  
gedurende een nacht bij kamertemperatuur geroerd en  
daarna gedurende een uur onder terugloop verhit. De ver-  
kregen heldere, gele oplossing van 4-(furo-2-yl)-piperazi-  
ne-1-(N-3,4-dimethoxyfenyl)-carboximidezuurchloride  
wordt tot kamertemperatuur afgekoeld en een verzadigde  
oplossing van 1.4 g cyaanamide in droge benzeen wordt  
druppelsgewijze onder roeren toegevoegd. 4-(furo-2-yl)-  
piperazine-1-(N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl))-carbox-  
imidamide slaat als hydrochloride neer en wordt door  
filtratie geïsoleerd.

#### VOORBEELD II

De werkwijze volgens voorbeeld I wordt herhaald,  
maar 4-(furo-2-yl)-piperazine-1-(N-3,4-dimethoxyfenyl)-  
carboxamide wordt vervangen door een equivalente hoeveel-  
heid van de volgende verbindingen:

4-allyl-A

4-benzoyl-A

4-(furo-3-yl)-A

4-(allyloxycarbonyl)-A

4-(2-methylprop-2-enyloxycarbonyl)-A en

780 4136

4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazool-2-carbonyl)-A  
 waarin A = piperazine-1-(N-3,4-dimethoxyfenyl)-carboxamide.

Op deze manier worden de volgende verbindingen

4-allyl-B

5

4-benzoyl-B

4-(furo-3-yl)-B

4-(allyloxycarbonyl)-B

4-(2-methylprop-2-enyloxycarbonyl)-B en

4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazool-2-carbonyl)-B

10

als hydrochloriden verkregen, waarbij B de betekenis heeft van piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-carboximidamide.

#### VOORBEELD III

15

Aan een suspensie van 10.3 g 4-(furo-2-yl)-piperazine-1- $\bar{N}$ -(3,4-dimethoxyfenyl)-S-methyl-7-carboximidothio-  
 zuuresterhydrojodide in 100 ml droge methanol worden  
 eerst een oplossing van 0.9 g cyaanamide in 10 ml droge  
 methanol en dan een oplossing van 2.2 g natriummethylaat  
 in 20 ml droge methanol toegevoegd en het mengsel wordt  
 onder stikstof bij kamertemperatuur gedurende 24 uren  
 geroerd. Het oplosmiddel wordt onder verminderde druk  
 verwijderd en het residu wordt gedurende korte tijd met  
 100 ml methyleenchloride en 50 ml water geroerd. De  
 methyleenchloride-fase wordt afgescheiden en met kleine  
 hoeveelheden water gewassen totdat het waswater neu-  
 traal is. Het methyleenchloride wordt verdampt en het  
 olieachtige residu uit ethylacetaat gekristalliseerd.  
 Het verkregen 4-(furo-2-yl)-piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(  
 3,4-dimethoxyfenyl)-7-carboximidamide is identiek met de  
 vrije base van het produkt van Voorbeeld I.

30

#### VOORBEELD IV

35

7.7 g N-(2,3,4-trimethoxyfenyl)-S-methyl-isothioureum  
 en 6.2 g 1-(2-hydroxy-2-methylprop-1-yloxycarbonyl)-  
 piperazine worden in 100 ml methyleenchloride opgelost  
 en onder terugloop verhit, totdat de ontwikkeling van  
 methylmercaptan beëindigd is. Het mengsel wordt tot 0°C

7804136

afgekoeld, 4.5 ml triethylamine worden toegevoegd en dan wordt een oplossing van 3,2 g cyanogeenbromide in 25 ml methyleenchloride druppelsgewijze toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 2 uren bij 0°C geroerd en dan gedurende 5 6 uren bij kamertemperatuur. De oplossing wordt verschillende malen met water gewassen om triethylaminehydrobromide te verwijderen en dan met natriumsulfaat gedroogd. De aldus verkregen oplossing bevat 4-(2-hydroxy-2-methylprop-1-yloxycarbonyl)-piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyfenyl)]7-carboximidamide, dat op de 10 in Voorbeeld III aangegeven manier door verdamping van het oplosmiddel en kristallisatie van het residu kan worden geïsoleerd.

#### VOORBEELD V

15 4.9 ml tetrachloorkoolstof worden druppelsgewijze aan een suspensie van 9.7 g 4-allyl-piperazine-1-(N-cyano)-carboxamide en 17.0 g trifenylfosfine in 200 ml droge benzeen toegevoegd en het mengsel wordt gedurende 24 uren bij kamertemperatuur onder uitsluiting van vocht 20 geroerd. Aan de verkregen gele oplossing van 4-allyl-piperazine-1-(N-cyano)-carboximidezuurchloride wordt een verzadigde oplossing van 9.2 g 2,3,4-trimethoxyaniline in droge benzeen druppelsgewijze toegevoegd en het mengsel wordt gedurende 2 uren bij kamertemperatuur ge- 25 roerd. Het neergeslagen 4-allyl-piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyfenyl)]7-carboximidamidehydrochloride wordt door filtratie geïsoleerd.

#### VOORBEELD VI

30 Een oplossing van 2.16 g natriummethylaat in 20 ml droge methanol wordt toegevoegd aan een suspensie van 15.6 g 4-(furo-2-yl)-piperazine-1-(N-cyano-S-benzyl)-carboximidothiozuuresterhydrochloride in 150 ml droge methanol en het mengsel wordt gedurende 30 minuten geroerd. 6.2 g 3,4-dimethoxyaniline worden toegevoegd en het 35 mengsel wordt onder terugloop verhit totdat de mercaptanvorming kwantitatief is. Het oplosmiddel wordt onder

780 4 1 36

5 verminderde druk verwijderd en het residu wordt met methyleenchloride-water geroerd. De werkwijze wordt zoals in Voorbeeld III voortgezet. Het produkt is 4-(furo-2-yl)-piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)-carboximidamide.

#### VOORBEELD VII

10 Een diazoniumzout-oplossing, verkregen door diazoteren van 6.1 g 3,4-dimethoxyaniline, wordt aan een gekoelde oplossing van 4-ethoxycarbonyl-piperazine-1-(N-cyano)-carboximidamide in water toegevoegd. Tijdens de toevoeging wordt een verzadigde natriumcarbonaat-oplossing-gewijze toegevoegd om het mengsel enigszins alkalisch te houden. Na de toevoeging wordt het mengsel gedurende een korte tijd geroerd en dan gefiltreerd. Het neerslag 15 wordt met koud water gewassen en dan bij kamertemperatuur aan een mengsel van 150 ml ethoxyethanol en 20 ml geconcentreerd chloorwaterstofzuur toegevoegd. Stikstof wordt verwijderd. Het mengsel wordt gedurende een korte tijd geroerd en daarna wordt de pH op 7 ingesteld door toevoeging van een 5 procents waterige oplossing van natriumwaterstofcarbonaat. Het eindprodukt 4-ethoxy-carbonyl-piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)-carboxi- 20 midamide slaat neer, wordt gefiltreerd en door rekrystalisatie uit ethylacetaat gezuiverd.

#### 25 VOORBEELD VIII

7.75 g N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)-ureum en 11.9 g trifenyلفosfine worden in 125 ml methyleenchloride opgelost, 5 ml triethylamine worden toegevoegd en dan druppelsgewijze 3.4 ml tetrachloorkoolstof. Het mengsel wordt 30 gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Aan de verkregen oplossing van N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)-carbodiimide wordt een oplossing van 6.4 g 1-(furo-2-yl)-piperazine in 50 ml methyleenchloride toegevoegd. Het mengsel wordt bij kamertemperatuur gedurende 2 uren geroerd en dan onder terugloop gedurende 1 uur verhit. 35 De methyleenchloride-oplossing wordt verschillende malen

780 4 1 36



met water gewassen om triëthylaminehydrochloride te verwijderen. Het oplosmiddel wordt onder verminderde druk verwijderd, het olieachtige residu wordt in droge ben-  
 zeen opgelost en 4-(furo-2-yl)-piperazine-1-/ $\bar{N}$ -cyano-  
 5 N'-(3,4-dimethoxyfenyl)]7-carboximidamidehydrochloride  
 wordt neergeslagen door toevoeging van alcoholisch chloor-  
 waterstofzuur en door filtratie geïsoleerd.

#### VOORBEELD IX

25 g kwik-(II)-oxyde worden aan een oplossing  
 10 van 5.35 g N-cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyfenyl)-thioureum  
 en 3.7 g 1-(furo-2-yl)-piperazine in 100 ml methyleen-  
 chloride toegevoegd en het mengsel wordt onder roeren  
 onder terugloop verhit, met gebruik van een waterafschei-  
 der. De verhitting wordt voortgezet totdat de wateraf-  
 15 scheiding beëindigd is, waarvoor gewoonlijk ongeveer 10  
 tot 15 uren nodig is. Het verkregen kwik-(II)-sulfide  
 wordt afgefiltreerd. Het reactieproduct 4-(furo-2-yl)-  
 piperazine-1-/ $\bar{N}$ -cyano-N'-2,3,4-trimethoxyfenyl)]7-carbox-  
 imidamide kan van de methyleenchloride-oplossing worden  
 20 geïsoleerd door verwijdering van het oplosmiddel en kristal-  
 lisatie op dezelfde manier als hierboven genoemd.

#### VOORBEELD X

12.6 g N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)-S-methyl-iso-  
 thioureum en 12.9<sup>g</sup> piperazine worden in 150 ml isopropanol  
 25 opgelost en het mengsel wordt onder terugloop verhit  
 totdat de ontwikkeling van methylmercaptan is beëindigd.  
 De oplossing wordt tot -15°C afgekoeld, waarbij piperazi-  
 ne-1-/ $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)]7-carboximidamide  
 kristalliseert. Het wordt door filtratie geïsoleerd.

#### VOORBEELD XI

5.8 g piperazine-1-/ $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)]7-  
 carboximidamide en 3.0 ml triëthylamine worden in 75 ml  
 methyleenchloride opgelost. Een oplossing van 3.6 g 5-  
 methylthio-1,3,4-oxadiazool-2-carbonzuurchloride in 25 ml  
 35 methyleenchloride wordt toegevoegd en het mengsel wordt  
 gedurende 5 uren onder terugloop verhit. Triethylamine-

780 4136



hydrochloride wordt verwijderd door verschillende malen met water te wassen. Het methyleenchloride wordt verdampt en het residu uit ethylacetaat gekristalliseerd om 4-(5-methyl-thio-1,3,4-oxadiazool-2-carbonyl)-piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)]-carboximidamide te geven.

#### VOORBEELD XII

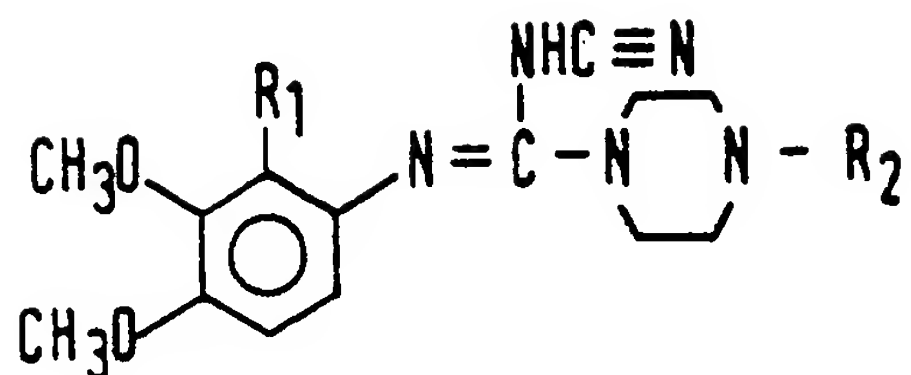
Door herhaling van Voorbeeld XI, maar door in plaats van 4-methylthio-1,3,4-oxadiazool-2-carbonzuurchloride een equivalente hoeveelheid p-tolueensulfonzuurallylester benzoylchloride furancarbonzuurchloride thiofeencarbonzuurchloride chloormierenzuurpropylester en cyclopentylcarbonzuurchloride te gebruiken worden 4-allyl-B' 4-benzoyl-B' 4-furancarbonyl-B' 4-thiënylcarbonyl-B' 4-propyloxycarbonyl-B' en 4-cyclopentylcarbonyl-B' verkregen, waarin B' de betekenis heeft van piperazine-1- $\bar{N}$ -cyano-N'-(3,4-dimethoxyfenyl)]-carboximidamide en dat op de bovenbeschreven manier kan worden geïsoleerd.

#### CONCLUSIE

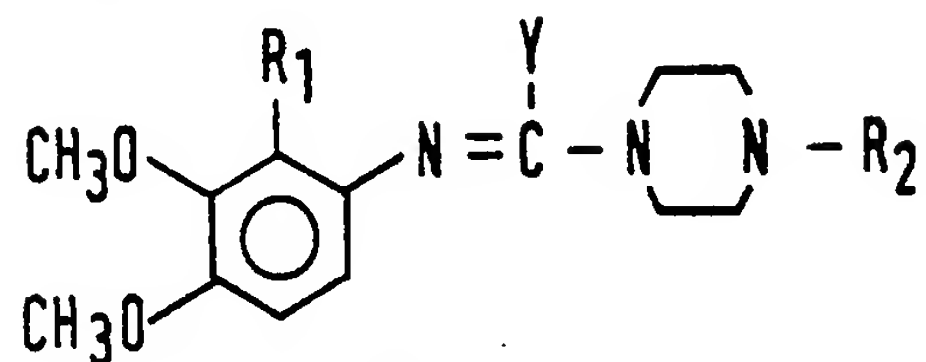
4-Gesubstitueerde piperazine-1-(N-aryl-N'-cyano)-carboximidamiden met de formule 1 van het formuleblad, waarin R<sub>1</sub> de betekenis heeft van waterstof of methoxy en R<sub>2</sub> de betekenis heeft van alkenyl met 3 tot 5 koolstofatomen, benzoyl, furoyl, thiënylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, alkoxy carbonyl met 2 tot 5 koolstofatomen, alkenyloxycarbonyl met 4 of 5 koolstofatomen, (2-hydroxyalkoxy)-carbonyl met 4 of 5 koolstofatomen of een groep met de formule 9 van het formuleblad, waarin R<sub>3</sub> een alkylgroep met 1 tot 6 koolstofatomen of de benzylgroep is, welke gesubstitueerde

— carboximidamiden tussenprodukten in de bereiding van  
farmacologisch waardevolle 6,7-dimethoxy- of 6,7,8-  
trimethoxy-4-amino-2-(4-gesubstitueerde piperazin-1-  
yl)-chinazolinen zijn.

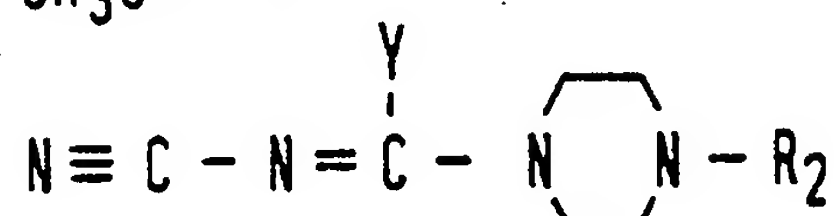
7804136



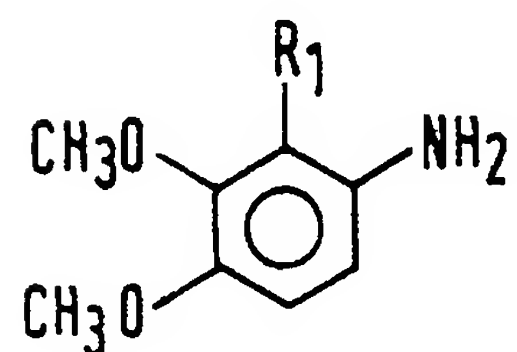
FORMULE 1



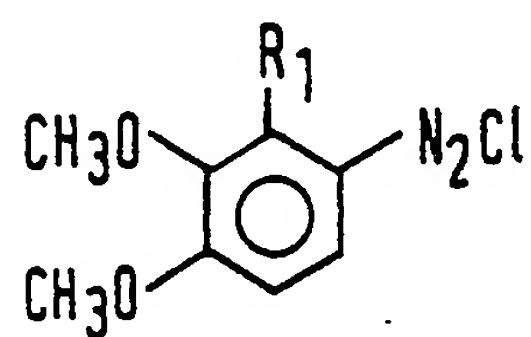
FORMULE 2



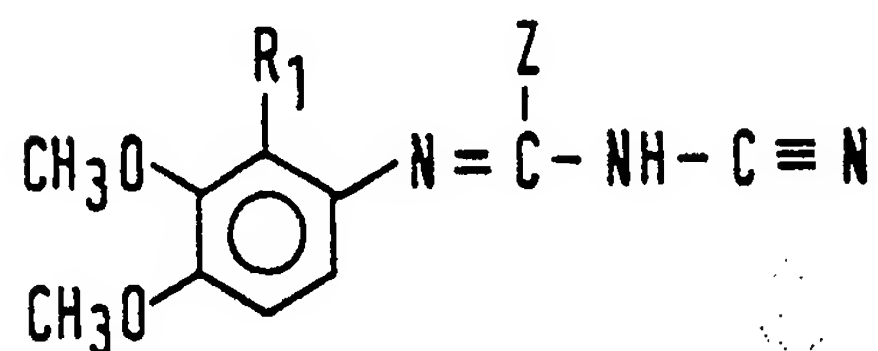
FORMULE 3



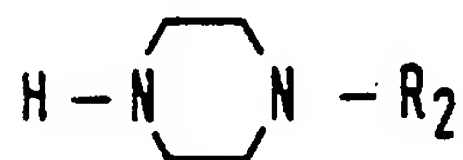
FORMULE 4



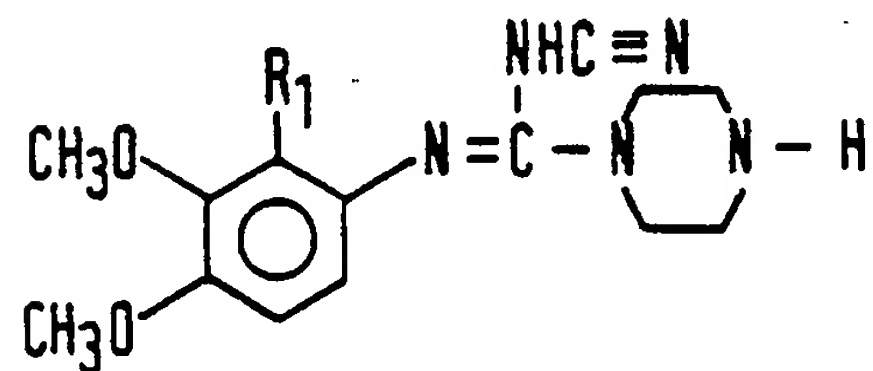
FORMULE 5



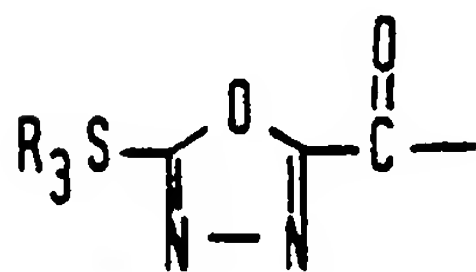
FORMULE 6



FORMULE 7

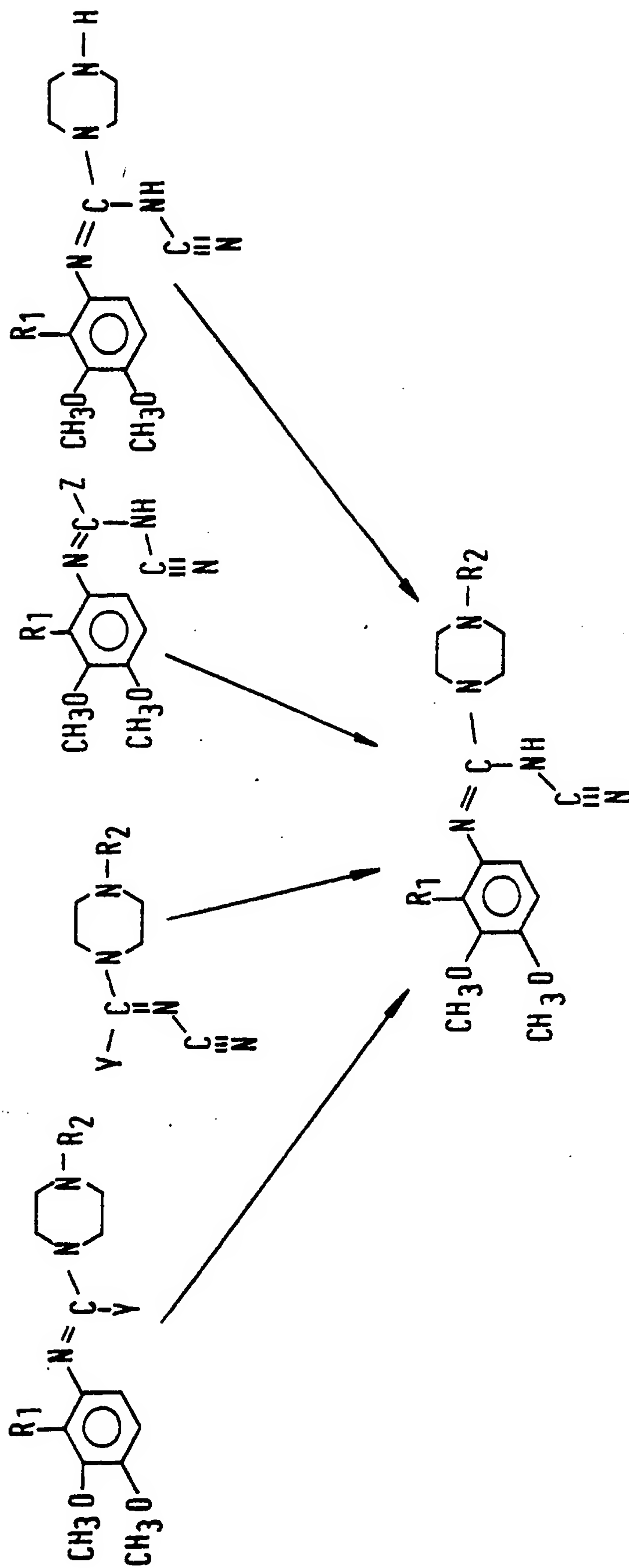


FORMULE 8



FORMULE 9

O.A. 7804136



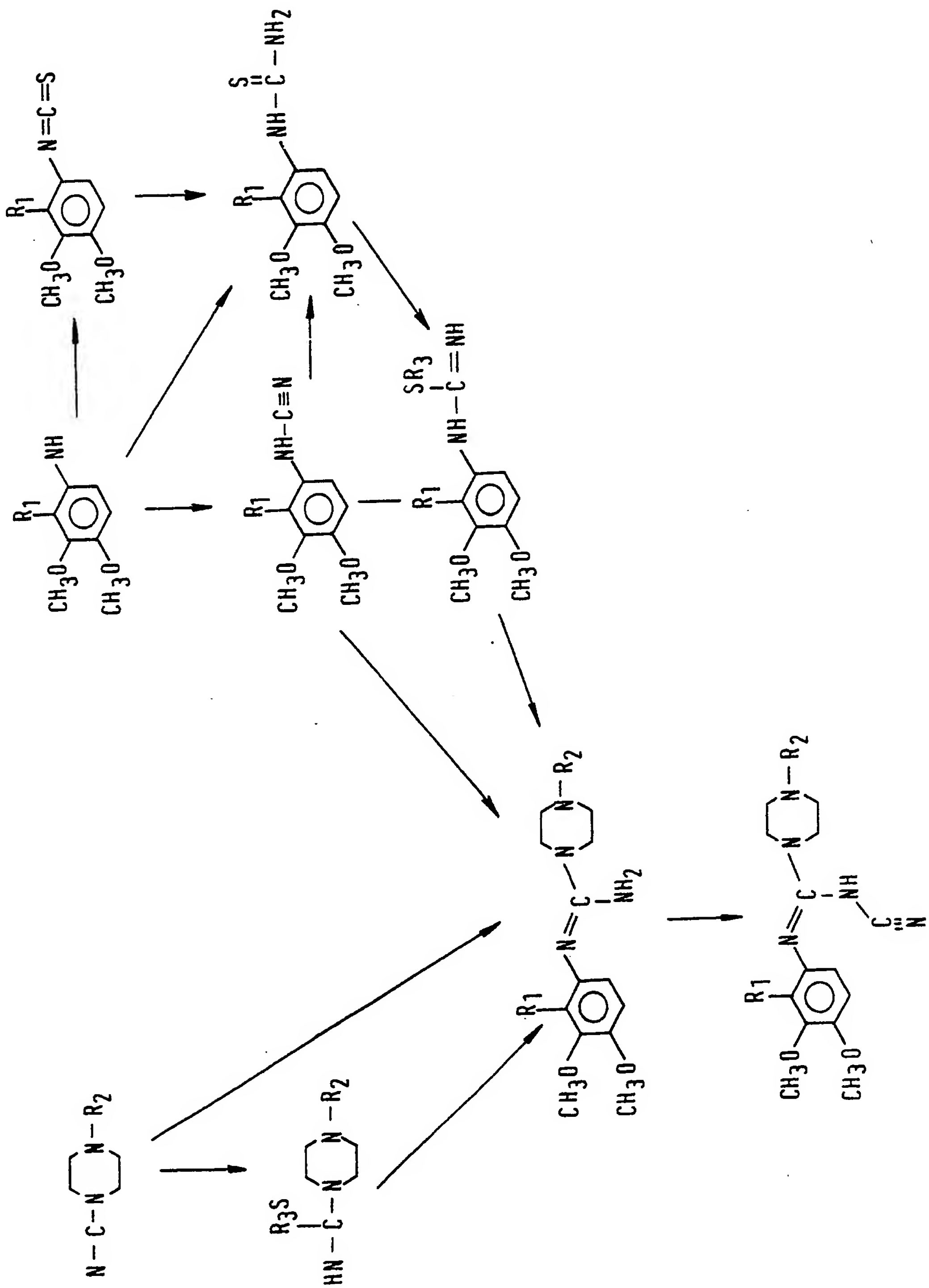
7804136







O.A. 7804136



7804136

7804136

